

Ac-151  
1/5

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-67627

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月10日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/16			A 6 1 K 7/16	
C 0 3 C 3/078			C 0 3 C 3/078	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平9-122345
(22) 出願日	平成9年(1997) 5月13日
(31) 優先権主張番号	特願平8-118862
(32) 優先日	平8(1996) 5月14日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	000106324 サンスター株式会社 大阪府高槻市朝日町3番1号
(72) 発明者	松石 珠江 大阪府豊中市新千里南町3-22-4
(72) 発明者	安田 直美 大阪府高槻市赤大路町64-2-205
(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)

(54) 【発明の名称】 生体活性ガラス含有口腔用組成物

(57) 【要約】

【課題】 短時間で、かつ均一に歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成し、虫歯予防に有効な口腔用組成物を提供する。

【解決手段】 生体活性ガラスを配合してなる口腔用組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 1種または2種以上の生体活性ガラスを配合してなる口腔用組成物。

【請求項2】 生体活性ガラスが、10～70重量%の $\text{SiO}_2$ および5～60重量%の $\text{CaO}$ よりなる請求項1記載の口腔用組成物。

【請求項3】 生体活性ガラスが、10～60重量%の $\text{SiO}_2$ 、5～50重量%の $\text{CaO}$ 、および0～30重量%の $\text{Na}_2\text{O}$ よりなる請求項1記載の口腔用組成物。

【請求項4】 さらに、生体活性ガラスが、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 、 $\text{K}_2\text{O}$ 、 $\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{TiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{MgO}$ 、 $\text{B}_2\text{O}_3$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、および $\text{CaF}_2$ よりなる群から選択される1種または2種以上の無機化合物を含有する請求項2または3いずれか1項記載の口腔用組成物。

【請求項5】 生体活性ガラスの大きさが32メッシュパス未満であることを特徴とする請求項1～4いずれか1項記載の口腔用組成物。

【請求項6】 0.001～50重量%の生体活性ガラスを配合してなる請求項1～5いずれか1項記載の口腔用組成物。

【請求項7】 歯磨剤または洗口剤である請求項1～6いずれか1項記載の口腔用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成する口腔用組成物に関する。

## 【0002】

【従来技術】人工材料を骨の欠損部に埋入すると、生体で防御反応が起こることが知られているが、ガラス、セラミックスの中には生体組織と自然に結合するものがあり、これらは生体活性材料と称される。生体活性をもつ生体活性ガラスもその一種であり、すでに人工骨や人工歯根として用いられている。

【0003】これらの生体活性ガラスは、そのガラス中にアパタイトやウォラストナイトなどの結晶を含む生体活性結晶化ガラスと、そのような結晶を含まない通常の生体活性ガラスとに大別できる。例えば、特公昭62-10939号公報には、アパタイトおよびウォラストナイト結晶を含む人工骨用結晶化ガラスとその製造法が開示されており、その結晶化ガラスが生体親和性に優れ、骨と直接化学結合を形成し、機械的強度にも優れることが記載されている。

【0004】また、特開平6-30984号公報には、 $\text{CaO}$ と $\text{SiO}_2$ を主成分とするガラスまたは結晶化ガラスからなる人工骨において、ガラス表面に疎水基を結合させて $\text{Ca}^{2+}$ イオンの溶出量を調節することにより、ガラスの強度劣化を防止する技術が開示されている。特開平5-31166号公報には、チタンなどの金属に生体活性ガラスをコーティングし、骨補填材として用いる技術が開示されている。

【0005】さらに、特開平2-255515号公報には、生体活性ガラスを用いて、無機材料、金属材料、有機材料を問わず、骨修復材料、体内埋め込み式医療器具器材、医療用品、人工臓器など、生体中で使われる全ての材料の表面に、生体内の骨と類似の生体活性アパタイト膜を形成させる方法が開示されている。

【0006】一方、口腔分野においては、リン酸カルシウム系の化合物を用いて歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成させることが公知であり、例えば、難溶性のハイドロキシアパタイトに $\text{NaCl}$ 、 $\text{KCl}$ 、 $\text{MgCl}_2$ などの塩化物を添加し、水に対する溶解度を増大させることによって歯牙表面をコーティングする技術（特開昭56-73015号公報）などが知られている。また、炭酸アパタイトを中性または弱アルカリ性の条件下でハイドロキシアパタイトに転化させる（特開昭64-70408号公報）技術や、カルシウム塩を含有した歯磨組成物を口腔内で水（唾液）の存在下にハイドロキシアパタイトに転化させる（特開平7-22930号公報）技術などが開示されている。しかしながら、このような現状の口腔用組成物では、短時間で歯牙表面を均一にコーティングできず、よって有効な虫歯予防効果を奏することができない。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、歯牙表面に優れたハイドロキシアパタイト膜を形成し、虫歯を有効に予防できる生体活性ガラス含有口腔用組成物を提供することである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記の問題点を解決すべく鋭意検討した結果、生体活性ガラスを口腔用組成物に配合することにより、短時間で、かつ均一に歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、1種または2種以上の生体活性ガラスを配合してなる口腔用組成物を提供するものである。本発明によれば、上記のような問題点を解決して、短時間で、かつ均一に歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成し、よって虫歯を有効に予防できる口腔用組成物が提供できる。

## 【0010】

【発明の実施の形態】本発明に用いる生体活性ガラスは、歯牙表面と自然に結合するガラス材料であれば限定されるものではなく、そのガラス中に結晶を含有する生体活性結晶化ガラス、あるいはそのような結晶を含有しない通常の生体活性ガラスのいずれであってもよい。生体活性ガラスの組成は、ガラス全体に対して $\text{SiO}_2$ を10～70重量%、 $\text{CaO}$ を5～60重量%含有するのが好ましく、特に、 $\text{SiO}_2$ を10～60重量%、 $\text{CaO}$ を5～50重量%および $\text{Na}_2\text{O}$ を0～30重量%含有するのが好ましい。ガラス中の $\text{SiO}_2$ が10重量%

に満たないと歯牙表面との親和性が低下し、一方、70重量%を超えると溶融が困難となるため好ましくない。また、ガラス中のCaOが5重量%に満たないと歯牙表面との親和性が低下し、一方、50重量%を超えるとガラス化が困難となるため好ましくない。Na<sub>2</sub>Oはガラスを低融性とするが、30重量%を超えると歯牙表面との親和性が低下するため好ましくない。

【0011】本発明の口腔用組成物においては、これら生体活性ガラスの1種または2種以上を組み合わせ、口腔用組成物全体に対して0.001~50重量%配合することができる。配合量が0.001重量%に満たないと歯牙表面にアパタイトが形成されず、一方、50重量%を超えると歯牙表面を損傷するため好ましくない。

【0012】さらに、本発明に用いる生体活性ガラスには、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、K<sub>2</sub>O、Li<sub>2</sub>O、TiO<sub>2</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、MgO、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、ZrO<sub>2</sub>、およびCaF<sub>2</sub>よりなる群から選択される1種または2種以上の無機化合物を含有させることができる。これらの無機化合物のうち、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>はガラスを安定化し、K<sub>2</sub>O、Li<sub>2</sub>OおよびB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>はガラスを低融性とし、TiO<sub>2</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、MgO、ZrO<sub>2</sub>およびCaF<sub>2</sub>はアパタイトのコーティング速度を調節するよう作用する。これらの無機化合物は、生体活性ガラス全体に対して0~30重量%を含有させることができる。

【0013】本発明に用いる生体活性ガラスは、球状、ビーズ状、粒状、顆粒状などの形状を有しており、例えば、特開昭60-239341号公報などに開示される方法に基づいて製造できる。また、生体活性ガラスは、32メッシュパス未満のものが好適に用いられ、65メッシュパスが特に好ましい。大きさが32メッシュ以上となると口腔用組成物の使用感が損なわれるため好ましくない。

【0014】本発明の口腔用組成物は、常法により、粉歯磨、練歯磨、ジェル、軟膏剤、洗口剤、チューイングガム、デンタルフロス、貼付剤またはシーラントなどの剤形とすることができるが、好ましくは、その使用性から、歯磨剤または洗口剤として好適に用いられる。

【0015】本発明の口腔用組成物には、前記した生体活性ガラスにくわえて、それぞれの剤形に応じ、研磨剤、発泡剤、香味剤、甘味剤、粘結剤、pH調整剤、湿潤剤などの基材、さらに薬効成分などを、適宜、発明の効果をも損なわない範囲で配合することができる。

【0016】例えば、歯磨剤の場合には、研磨剤として、第二リン酸カルシウム・二水物および無水物、リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、無水ケイ酸、シリカゲル、ケイ酸アルミニウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、第三リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ポリメタクリル酸メチル、ベントナイト、ケイ酸ジルコニウム、合成

樹脂などを用いることができる。これらの研磨剤は単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して5~90重量%、練歯磨の場合には5~60重量%である。

【0017】また、発泡剤としては、主に非イオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤とが挙げられ、非イオン性界面活性剤としては、例えば、糖または糖アルコールの脂肪酸エステルであって、それぞれ脂肪酸残基の炭素数が12~18、平均エステル化度が1.1~2.5、好ましくは1.2~1.9のものをを用いることができる。該糖または糖アルコールの脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、マルトース脂肪酸エステル、マルチトール脂肪酸エステル、マルトトリイトール脂肪酸エステル、マルトテトライトール脂肪酸エステル、マルトペンタイトール脂肪酸エステル、マルトヘキサイトール脂肪酸エステル、マルトヘプタイトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ラクトース脂肪酸エステル、ラクチノース脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0018】その他の非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートなどのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸エステルなどが挙げられる。なお、これらの非イオン性界面活性剤は、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して0.001~40重量%、好ましくは0.01~30重量%である。

【0019】また、アニオン性界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウムなどのアルキル基の炭素数が8~18である高級アルキル硫酸エステルの水溶性塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホネート塩、高級脂肪酸ナトリウムモノグリセライドモノサルフェート、N-メチル-N-バルミトイルタウライド塩、N-長鎖アシル塩基性アミノ酸塩などが挙げられ、これらのアニオン性界面活性剤は、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して0.001~10重量%、好ましくは0.01~5重量%である。

【0020】粘結剤としては、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウムなどのアルカリ金属アルギネート、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガム、トラガカントガム、カラヤガム、アラビアガム、カラギーナンなどのガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン

などの合成粘結剤、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル、ビーガム、ラボナイトなどの無機粘結剤が挙げられ、これらの粘結剤は、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して0.001~5重量%である。

【0021】さらに、メントール、カルボン、アネトール、オイゲノール、サリチル酸メチル、リモネン、オシメン、 $n$ -デシルアルコール、シトロネロール、 $\alpha$ -テルピネオール、メチルアセテート、シトロネリルアセテート、メチルオイゲノール、シオネール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、オレンジ油、セージ油、ローズマリー油、桂皮油、ピメント油、珪藻油、シソ油、冬緑油、丁子油、ユーカリ油などの香味剤を、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して0.01~10重量%、好ましくは0.05~5重量%である。

【0022】また、サッカリンナトリウム、アセチルファームカリウム、ステビオサイド、ネオヘスポリジルジヒドロカルコン、グリチルリチン、ペリラルチン、タウマチン、アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル、 $p$ -メトキシシナミックアルデヒド、キシリットなどの甘味剤を、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は組成物全体に対して、通常、0.01~5重量%である。

【0023】さらに、歯磨剤または洗口剤などの剤形には、ソルビット、グリセリン、エチレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポ

#### 実施例1 練歯磨

成 分	配合量 (%)
炭酸カルシウム	40.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0
安息香酸ナトリウム	0.4
サッカリンナトリウム	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
ポリエチレングリコール	5.0
香料	1.0
水	適 量
生体活性ガラス	5.0
(CaO/SiO <sub>2</sub> /Na <sub>2</sub> O; 30/45/25%)	
合 計	100.0

#### 【0027】

#### 比較例1 練歯磨

成 分	配合量 (%)
炭酸カルシウム	40.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0
安息香酸ナトリウム	0.4
サッカリンナトリウム	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
ポリエチレングリコール	5.0

リエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、マルチット、ラクチットなどの湿潤剤を、単独で用いても2種以上を併用してもよく、その配合量は、通常、組成物全体に対して1~70重量%である。

【0024】また、リン酸水素ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウムなどのpH調整剤、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、トリクロサンなどの殺菌剤、デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、溶菌酵素（リテックエンザイム）などの酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウムなどのアルカリ金属モノフルオロホスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第一スズなどのフッ化物、ビタミン誘導体、トラネキサム酸およびイブシロンアミノカプロン酸、アルミニウムクロルヒドロキシルアラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン塩類、グリチルレチン酸、グリセロホスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、カロペブタイド、水溶性無機リン酸化合物などの有効成分を、単独で用いても2種以上を併用してもよい。

#### 【0025】

【実施例】つぎに、実施例および実験例を示し、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、特に断らない限り [%] は重量%を示す。

【0026】実施例および比較例（ハイドロキシapatiteを生体活性ガラスに替えて配合した処方、および両成分共配合しない処方）を常法により調製し、評価に供した。

7

香料  
水  
ハイドロキシアパタイト  
合 計

8

1.0  
適 量  
5.0  
100.0

## 【0028】評価

成人永久歯エナメル質から約 $1 \times 3 \text{ mm}^2$ の切片を作成した。この切片をアクリル樹脂に包埋し、実施例1の練歯磨と市販の歯ブラシを用いて5分間ブラッシングした後、全唾液中に、 $37^\circ\text{C}$ にて12時間静置した。その成人永久歯をマイクロラジオグラフで観察したところ、エナメル質表面にハイドロキシアパタイト膜が均一に約5

1の練歯磨で同様の操作を行ったところ、約 $5 \mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイト膜が形成されるには24時間を要し、また実施例1の処方から生体活性ガラスを除いた処方の練歯磨で同様の操作を行ったところ、エナメル質表面にハイドロキシアパタイト膜の形成は認められなかった。

## 【0029】

## 実施例2 洗口剤

成 分	配合量 (%)
グリセリン	15.0
アルコール	10.0
ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	0.5
クエン酸ナトリウム (pH調整剤)	0.05
ステビア	0.02
水	適 量
生体活性ガラス ( $\text{CaO/SiO}_2/\text{Na}_2\text{O}$ ; 20/60/20%)	5.0
合 計	100.0

## 【0030】評 価

実施例2の洗口剤を全唾液中に1%となるように添加し、 $37^\circ\text{C}$ にて12時間静置した。その結果、液中に結晶が析出し、それをIRおよびX線回折で分析したところ、

ろ、ハイドロキシアパタイトと確認された。しかし、上記処方から生体活性ガラスを除いた処方の洗口剤で同様の操作を行ったところ、液中に結晶は析出しなかった。

## 【0031】

## 実施例3 練歯磨

成 分	配合量 (%)
無水ケイ酸	15.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2.0
メッキンス	0.2
サッカリンナトリウム	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
香料	1.0
水	適 量
生体活性ガラス ( $\text{CaO/SiO}_2$ ; 50/50%)	5.0
合計	100.0

実施例3の練歯磨でも、短時間に均一なハイドロキシアパタイト膜が歯牙表面に形成されることが確認できた。

【0032】これらの結果より、本発明の口腔用組成物は、従来の口腔用組成物に比して、短時間で、かつ均一に歯牙表面にハイドロキシアパタイト膜を形成することが確認された。

## 【0033】

【発明の効果】本発明によれば、短時間で、かつ均一に歯牙のエナメル質表面にハイドロキシアパタイト膜を形成する、虫歯予防に有効な口腔用組成物を提供することができる。